

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Josipa Ivezić

Agresivnost u shizofrenih bolesnika

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Josipa Ivezić

Agresivnost u shizofrenih bolesnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom dr.sc. Marine Šagud i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. NEUROBIOLOGIJA SHIZOFRENIJE.....	2
4.1. GENETIKA.....	2
4.2 KOGNITIVNI DEFICIT	5
4.3 NEUROVIZUALIZACIJA	5
4. 3. 1 Pozitronska emisijska tomografija (PET).....	7
5. NEUROKOGNITIVNI ČIMBENICI AGRESIJE I NASILJA U SHIZOFRENIJI ..	9
5.1. DEFICITI U IZVRŠNIM FUNKCIJAMA	10
5.2. Deficiti u odgovoru na emocionalne izraze drugih ljudi	12
6. IMPULZIVNOST, AGRESIVNOST I NASILJE.....	15
6.1. Povezanost između agresivnosti, nasilja i psihopatoloških simptoma	16
6.2. Povezanost spola sa agresijom i nasiljem.....	17
7. PSIHOFAKMAKOLOGIJA AGRESIJE U SHIZOFRENIJI	18
7.1. Akutna agresija.....	18
7.2. Liječenje uporne agresije.....	21
8. ZAKLJUČAK	22
9. ZAHVALE.....	23
10. LITERATURA	24
11. ŽIVOTOPIS	30

SAŽETAK

Agresivnost i nasilje su proglašeni vodećim javnozdravstvenim problemom te imaju posebno značenje za politiku, pravni i zdravstveni sustav. Epidemiološke studije pokazuju povećanu učestalost nasilja i agresivnosti u populaciji koja boluje od psihijatrijskih poremećaja u odnosu na ostalu populaciju. Mnoga istraživanja pokazuju da shizofrenija obuhvaća manje ili više izražene funkcionalne poremećaje mozga ili poremećaje razvoja mozga. Novija istraživanja mozga pomoću tehnika neurovizualizacije pokazuju strukturalne abnormalnosti mozga kao što su uvećanja, često vrlo diskretna, trećeg i četvrtog ventrikula, poremećaje uglavnom u području temporalnog režnja, smanjenje volumena primarno u lijevom gornjem temporalnom girusu i prednjem mozgu, točnije u prefrontalnim i orbitofrontalnim regijama i parijetalnom režnju. Također su pronađeni poremećaji u području talamusa i bazalnih ganglija.

Psihološka istraživanja posebno naglašavaju odnos deficita u prepoznavanju emocija drugih osoba i agresivnog te nasilnog ponašanja. Točna tumačenja neverbalnih signala kao što su izrazi lica su značajna za normalnu socijalnu interakciju. Deficit tih sposobnosti dovodi do agresivnog i nasilnog ponašanja. Faktor koji posreduje između mozga i nasilja te je također povezan sa frontalnim režnjom je impulzivnost, kompleksna, slojevita konstrukcija koja uključuje kognitivnu, osobnu i bihevioralnu komponentu (primjerice, senzacionalizam, preuzimanje rizika, samokontrolu).

U određenoj mjeri u pacijenata sa shizofrenijom povećani rizik od nasilja može biti povezan sa specifičnim psihičkim simptomima, kao što su deluzije, halucinacije u vidu kontrole misli, naredbi te proganjanja, ali povezanost između nasilja i psihičkih simptoma može biti minimalna.

Liječenje bolesnika sa shizofrenijom te upornim agresivnim ponašanjem zahtijeva korištenje kratkoročne strategije za kontrolu akutne epizode uznemirenosti i također dugoročne metode smanjenja intenziteta i učestalosti budućih epizoda. Antipsihotici ostaju kao lijek izbora, a za uporna nasilja kao lijek izbora se koristi klopazin.

Ključne riječi: Agresivnost, nasilje, shizofrenija, frontalni režanj, antipsihotici

SUMMARY

Aggression and violence are among the most significant public health challenges. There is much evidence that schizophrenic patients have an increased risk for aggression and violent behaviour, compared with general population. In addition, numerous studies indicate that schizophrenia is both neurodegenerative and neurodevelopmental disorder, although those findings are inconsistent across different studies. No specific abnormality is consistently determined to be pathognomonic neither for schizophrenia itself, nor for schizophrenia with aggressive behaviour. However, discrete enlargements of 3th and 4th ventricle, frontal and temporal lobe abnormalities, as well as deficits in the orbitofrontal and temporal cortex, were repeatedly reported in aggressive schizophrenic patients.

Distinct responses of schizophrenic patients to emotional faces were associated with poor social skills, which were, in turn, related to aggressive behaviour. Frontal lobe dysfunction is considered to play a role in cognitive, personal and behavioural component of aggression (such as sensation-seeking, risk-taking, and loss of control).

Violence in schizophrenia might also be related to delusions and hallucination, although the causality is not yet well determined.

Pharmacological management of patients with schizophrenia and persistent aggressive behaviour requires the use of both short-term strategies to control acute episodes of agitation and long-term treatment to reduce the intensity and frequency of future episodes. Antipsychotic medication remains a foundational choice. For persistent violence, clozapine is the preferred choice.

Keywords: Aggression, violence, schizophrenia, frontal lobe, antipsychotics

UVOD

Agresivnost i nasilje su proglašeni vodećim svjetskim javnim problemom te imaju posebno značenje za politiku, pravni i zdravstveni sustav. Epidemiološke studije pokazuju povećanu učestalost nasilja i agresivnosti u populaciji koja boluje od psihijatrijskih poremećaja u odnosu na ostalu populaciju (Weiss 2012).

Postoji generalno mišljenje da je shizofrenija povezana sa povećanim rizikom za agresivno ponašanje i nasilje. Brojne studije su ukazale na povećanu učestalost agresivnosti i ubojstva u shizofrenih bolesnika u odnosu na ostalu populaciju. Najiscrpnije podatke o toj povezanosti daju Fazel i Grann čija studija pokazuje da je 5.2% ozbiljnih činova nasilja učinjeno od strane pojedinaca sa psihijatrijskim poremećajima, najčešće onih sa shizofrenijom (Soyka 2011).

Studija provedena u Njemačkoj je pokazala da od 1662 shizofrenih pacijenata njih 169 (10.7%) je bilo osuđeno za kriminal, a u 94 slučajeva za nasilje (Soyka et al. 2007).

Studije pokazuju da učestalost fizičke agresivnosti prema drugima u shizofrenih bolesnika varira između 8 i 77%, a nasilje koje ugrožava život varira između 0 i 40% (Hodgins et al. 2007).

Nasilje i kriminal su nešto češći u muških shizofrenih pacijenata, dok agresivnost pokazuje podjednaku prevalenciju u oba spola. Također prevalencije nasilja i agresivnosti su jednake kada shizofreni bolesnik živi u zajednici (Sheilagh 2008).

Nasilje počinjeno od strane shizofrenih bolesnika je heterogen fenomen. Neupitno je da socijalni utjecaji, kao što su siromaštvo, diskriminacija, izloženost nasilju, imaju glavnu ulogu u nastanku agresivnosti. Pojedinci koji su zlostavljani u djetinjstvu pokazuju povećanu razinu agresivnosti i nasilja u odrasloj dobi. Također uporaba raznih supstanci ima veliki utjecaj na pojavu agresivnosti (Sheilagh 2008).

NEUROBIOLOGIJA SHIZOFRENIJE

Agresivnost i nasilje u shizofreniji mogu biti objašnjeni psihopatološkim simptomima kao što su deluzije, halucinacije, uporabom raznih supstanci ili ostalim kliničkim simptomima, ali isto tako određeni neurobiološki mehanizmi mogu igrati određenu ulogu (Soyka 2011).

Mnoga istraživanja pokazuju da shizofrenija obuhvaća manje ili više izražene funkcionalne poremećaje mozga, koji mogu biti neurorazvojni i/ili neurodegenerativni. Novija istraživanja mozga pomoću tehnika neurovizualizacije pokazuju strukturalne abnormalnosti mozga kao što su uvećanja, često vrlo diskretna, trećeg i četvrtog ventrikula, poremećaje uglavnom u području temporalnog režnja, smanjenje volumena primarno u lijevom gornjem temporalnom girusu i prednjem mozgu, točnije u prefrontalnim i orbitofrontalnim regijama i parijetalnom režnju. Također su pronađeni poremećaji u području talamusa i bazalnih ganglija (Ross et al. 2006).

Neuropatološke studije ukazuju na diskretne abnormalnosti u citoarhitekturi u području entorinalne sive tvari i u ostalim kortikolimbickim regijama. Dopaminska hipoteza u shizofreniji i dalje se smatra najvažnijom iako i poremećaj funkcije drugih neurotransmitera npr. glutamata ili gamaaminobuterične kiseline (GABA), mogu doprinijeti nastanku shizofrenije (Guillin et al. 2007).

4.1.

GENETIKA

Shizofrenija je dinamičan proces uzrokovan disregulacijom u mnogim područjima. Gen koji kodira katehol O-metiltransferazu (COMT) se nalazi na 22. kromosomu može imati značaj za neurobiološku podlogu agresivnosti u shizofreniji. COMT je enzim odgovoran za razgradnju dopamina. Ima funkcionalan polimorfizam koji je važan za aktivnost enzima (valin ili metionin na kodonu 108). Postoji hipoteza da pojedinci koji posjeduju po dvije

kopije metionin alela ili pak s delecijom imaju više razine dopamina u određenim područjima mozga, posebice u prefrontalnom korteksu (Williams et al. 2007).

Postoje indikacije da su agresivnost i nasilje u određenom obujmu genetski nasljeđeni (Cadoret et al. 1995).

Povezanost između COMT polimorfizma i agresivnog ponašanja u shizofreniji prvi su otkrili Lachman, Strous i Kotler koji su proučavali malu skupinu pacijenata sa shizofrenijom, onih sa ubilačkim ponašanjem, dok je Kotler proučavao uzorak sa kliničkim ili forenzičkim abnormalnostima. Učestalost Met/Met homozigota bila je viša u skupini uglavnom muških osoba oboljelih od shizofrenije s ubilačkim ponašanjem, u odnosu na kontrolnu skupinu. Naime, nisu nađene razlike između nenasilnih osoba oboljelih od shizofrenije, i kontrola. Ujedno su ti pacijenti sa ubilačkim ponašanjem imali niže aktivnosti COMT-a nego oni nenasilni. S druge strane nije nađena povezanost između ubilačkog ponašanja i dopamin D4 gena ili polimorfizma serotoninskog transportera (Soyka 2011).

Druge studije također ukazuju da niske razine COMT aktivnosti mogu biti povezane sa agresivnosti u shizofreniji (Soyka 2011). U studiji provedenoj na 132 pacijenta sa prvom epizodom shizofrenije i 80 zdravih kontrola pronađene su ne samo više razine agresije u nosioca COMT^L (onih s niskim razinama aktivnosti alela) nego u COMT^H (onih s visokom razinom aktivnosti alela) homozigota nego također i deluzije i kognitivni deficiti (Han et al. 2006). Rezultati su bili interpretirani tako da su dotični simptomi bili povezani s višom toničkom dopaminergičkom aktivnosti i kognitivnom stabilnosti (Soyka 2011).

U istraživanju o povezanosti COMT-a i serotoninskog transportera 5-HTTPR te agresivnosti u shizofreniji 168 pacijenata je bilo uključeno u studiju. Ti pacijenti nisu počinili zločine već je njihova agresivnost bila izmjerena klinički, pomoću skale eksplicitnog nasilja ili Overt Aggression Scale (OAS). Pronađeno je da genotip serotoninskog transportera ima važnu ulogu u završnom rezultatu. COMT gen je bio povezan sa stupnjem agresivnosti i isto tako sa stupnjem fizičke agresivnosti prema drugima (Han et al. 2004).

U studiji provedenoj na 180 pacijenata sa shizofrenijom o povezanosti COMT genotipa i agresivnosti pronađeno je da homozigoti s višom razinom aktivnosti imaju i više razine agresivnosti (testirano OAS skalom), dok heterozigoti imaju niže razine. U uzorku rezultati su bili značajni samo za muške ispitanike (Jones et al. 2001). Rezultati ove studije nisu u skladu sa ranijim istraživanjima provedenim od ostalih istraživačkih skupina (Soyka 2011).

U istraživanju provedenom na 252 kineska pacijenta sa shizofrenijom i 332 zdrave kontrole nije pronađena povezanost između polimorfizma jednog nukleotida i nasilnog ponašanja. Pronađena je povezanost između haplotipova i nasilnog ponašanja (A-A-G u grupi pacijenata sa shizofrenijom i G-G-A u kontrolnoj grupi) (Gu et al. 2009).

U manjoj grupi pacijenata iz Koreje nije pronađena bitna povezanost između agresije u shizofreniji i COMT Val158Met polimorfizma već je pronađena povezanost ovisna o dozi između Met alela i verbalne agresije, koja podržava hipotezu o moderirajućoj ulozi COMT gena u nekih pacijenata sa shizofrenijom (Kim et al. 2008).

U istraživanju u trajanju od 6 godina koje je provedeno na pacijentima sa shizofrenijom pronađen je utjecaj Met/Met genotipa na agresiju (Tosato et al. 2011).

Unatoč svim nedosljednim nalazima u istraživanjima, COMT genotip se trenutno smatra najboljom biološkom hipotezom za objašnjenje agresivnog ponašanja u shizofreničara, posebice jer patofiziološka objašnjenja govore u prilog dopaminskog sustava te su rezultati također klinički uvjerljivi, s obzirom na povećanje psihotičkih simptoma u agresivnih shizofrenih pacijenata (Soyka 2011).

Geni koji su također istraživani u području agresivnosti i shizofrenije su i gen za monoaminoooksidazu tipa A (MAO-A), koji je uključen u metabolizam dopamina, serotoninina i noradrenalina, kao i gen za dopaminski D4 receptor (Soyka 2011).

MAO-A je ponavljano prikazan kao važan za agresivno ponašanje, a polimorfizam promotora MAO-A gena također se pojavljuje kao bitan za agresivnost (Cases et al. 1995).

Više frekvencije alela sa 3.5 i 4 ponavljanja (visoko aktivne varijante) polimorfizma promotora MAO-A gena pronađene su u shizofreničara sa agresivnim ponašanjem (Manuck et al. 2000).

U studiji provedenoj na 8 pacijenata pronađene su više doze agresivnosti u pacijenata sa shizofrenijom koji imaju povećanu koncentraciju 3α , 5α -tetrahidroprogesterona (THP) u plazmi (Spalletta et al. 2005).

Također je provedena studija u kojoj je pronađen smanjen broj benzodiazepinskih receptora na trombocitima u konstantno nasilnih pacijenata oboljelih od shizofrenije (Ritsner et al. 2003).

KOGNITIVNI DEFICIT

Bitno je također razjasniti da li pacijenti sa poremećajem kognitivnih funkcija imaju poseban rizik za nasilje i agresiju (Soyka 2011).

Postavljena je hipoteza da su pacijenti sa shizofrenijom koji su imali pojavu antisocijalnog ponašanja u ranijoj dobi imali manje strukturne abnormalnosti u odnosu na ostale pacijente i da pacijenti s iskazanom agresijom imaju bolje rezultate neuropsiholoških testiranja od ostalih pacijenata sa shizofrenijom. S druge strane, nasilni pacijenti oboljeli od shizofrenije pokazuju više „mekih“ neuroloških simptoma od ostalih (Naudts & Hodgins 2006).

Studije pokazuju nedosljednost u ovom području (Soyka 2011). Naime, smatra se da pacijenti sa neurokognitivnim, posebice izvršnim disfunkcijama nemaju dovoljno inhibicije za svakodnevno nošenje sa simptomima i stresnim načinom života, što posljedično može dovesti do agresivnih reakcija u navedenim okolnostima (Serper et al. 2008).

NEUROVIZUALIZACIJA

Morfometričke neurovizualizacijske studije agresivnih i nasilnih pojedinaca utvrdile su abnormalnosti u području frontalnog režnja. Iako postojeća literatura o strukturalnom MRI izvještuje o različitim rezultatima volumena i veličine frontalnog režnja u agresivnih i nasilnih pacijenata, ipak najveći broj studija izvještuje o reduciranom volumenu frontalnih struktura u nasilnih pojedinaca (Weiss 2012).

Također abnormalnosti u kortikalnoj debljini ventromedijalnoga prefrontalnog korteksa i reducirana bijela tvar u ventralnom prefrontalnom korteksu, mjerene s dMRI, su povezane sa agresivnim ponašanjem i nasiljem (Narayan et al. 2007).

Strukturalne abnormalnosti su ponavljano prikazane kod nasilnih i agresivnih bolesnika oboljelih od shizofrenije (Soyka 2011).

Muškarci sa nasilničkim ponašanjem u anamnezi imali su smanjeni volumen hipokampusa i uglavnom cijelog mozga (Barkataki et al. 2006).

Jedno drugo istraživanje utvrdilo je povezanost između intenziteta agresije i povećane difuzije u inferiornoj bijeloj tvari frontalnog režnja (Hoptman et al. 2002).

Impulzivnost je bila u negativnoj korelaciji sa smanjenim volumenom orbitofrontalne sive tvari. Impulzivnost je povećana u bolesnika sa shizofrenijom koji imaju sklonost ponavljanom nasilju. Osim impulzivnosti, sklonost ponavljanju nasilja bila je povezana i sa smanjenim volumenom i orbitofrontalne sive tvari i hipokampusa. Također postoje dokazi o postojanju abnormalnosti u bijeloj tvari u skupini oboljelih od shizofrenije (Hoptman et al. 2005).

Studija provedena pomoću kvantitativne magnetske rezonance na orbitofrontalnom korteksu u pacijenata s kroničnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem pokazuje pozitivnu povezanost između razine agresije volumena desnog orbitofrontalnog korteksa i volumena bijele tvari. Autori su pretpostavili da veći volumen može biti povezan sa smanjenom neuralnom gustoćom, i/ ili nekim drugim patofiziološkim procesom (Hoptman et al. 2005).

Nadalje, provedena je studija usporedbe strukturalnih promjena u pacijenata sa shizofrenijom koji su skloni nasilju i onih koji nisu. U toj studiji, provedenoj pomoću MRI, pronađeno je da pacijenti skloni nasilju imaju reducirani volumen sive tvari, pri čemu su značajne promjene pronađene u malom mozgu. Rezultati su protumačeni na način da pokazuju smetnje u neuralnim procesima i posebice u parijetalotemporalnim vezama koje mogu biti važne za neverbalnu radnu memoriju (Puri 2008).

Zbunjujući čimbenik koji utječe na navedene rezultate jest primjena antipsihotika. Naime, dugotrajna primjena antipsihotika prve generacije, poput haloperidola, također može dovesti do neurodegenerativnih promjena (Soyka 2011).

U istraživanju koje je uključivalo mali uzorak shizofrenih pacijenata koji su nasilni i onih koji nisu, zatim pacijente s antisocijalnim poremećajem ličnosti, te zdrave kontrole, otkriveno je da grupa nasilnih pacijenata oboljelih od shizofrenije pokazuje obostrani deficit aktivacije u frontalnom korteksu i precuneusu koji je izmjeren pomoću funkcionalnog MRI u usporedbi sa zdravim kontrolama. Ako upoređujemo nalaz sa nenasilnim shizofrenim pacijentima, nasilni pacijenti imaju deficite u području donje parijetalne regije. Frontalna

(obostrana) i desnostrana donja parijetalna regija negativno je povezana sa stupnjem nasilničkog ponašanja, pri čemu desna parijetalna regija pokazuje najjaču povezanost (Kumari et al. 2006). Pretpostavljeno je da mogući poremećaji u izvršnim funkcijama mogu biti dio objašnjenja nasilja u shizofrenih pacijenata (Soyka 2011).

Brojne studije na razini neurobiologije su pokazale da je disfunkcija frontalnog korteksa povezana sa nasiljem i antisocijalnim ponašanjem (Soyka 2011).

4. 3. 1

Pozitronska emisijska tomografija (PET)

Provedena je studija pomoću fluor-deoksiglukoze (FDG-PET) na 31 pacijentu na hospitaliziranim bolesnicima oboljelim od shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja. Pacijenti s jednom epizodom nasilničkog ponašanja u anamnezi nasilja imali su smanjenu apsorpciju radioaktivno obilježene glukoze u donjem prednjem temporalnom korteksu obje hemisfere, dok su pacijenti s više od jedne epizode nasilničkog ponašanja u anamnezi imali smanjenu apsorpciju FDG u prednjem donjem temporalnom korteksu lijeve hemisfere. Ova studija nije utvrdila selektivno smanjenje iskorištavanja glukoze u prefrontalnom korteksu (Wong et al. 1997).

SPECT je korišten u istraživanju povezanosti funkcioniranja prefrontalnog korteksa i agresije u 15 shizofrenih pacijenata. U fazi mirovanja, nije utvrđena razlika između nasilnih i nenasilnih pacijenata. Međutim, za vrijeme provedbe testa (Winsconsin test sortiranja kartica), prefrontalna funkcija je bila značajno smanjena u nasilnih pacijenata (Spalletta et al. 2001). Stvorena je hipoteza da agresivni pacijenti sa shizofrenijom pokazuju bolju neuropsihološku izvedbu od ostalih pacijenata sa shizofrenijom, posebice u izvršnim funkcijama. Međutim, ista skupina pacijenata ima strukturalne abnormalnosti u amigdalno-orbitofrontalnom sustavu, u prefrontalnom korteksu i u hipokampusu mogu biti umješane (Soyka 2011).

Literatura koja govori o neurovizualizaciji mozga u agresivnih shizofrenih bolesnika i u ostalim mentalnim poremećajima upućuje na disfunkciju u frontotemporalnom sklopu. Ovi rezultati su u skladu s ulogom medijalnih temporalnih i orbitofrontalnih regija u

emocionalnom i izvršnom kognitivnom funkcioniranju, koji obuhvaćaju sposobnosti kao što su pažnja, planiranje, organizacija, apstraktno razmišljanje i sposobnost iskorištavanja povratnog odgovora za moduliranje svog ponašanja. (Weiss 2012). Nagađa se da će to dovesti do kognitivnih predrasuda koje povećavaju šanse agresivnog ponašanja u odgovoru na stresne i provokativne situacije (Naudts & Hodgins 2006). Zabilježene abnormalnosti u veličini prefrontalnog područja ili aktivnosti mogu predstavljati predispoziciju za afektivna stanja koja su relevantna za agresivno ponašanje, ali ne moraju nužno značiti izbjegavanje stvarnih nasilnih djela, a niti jedna studija nije pouzdan pokazala karakteristični uzorak disfunkcije frontalne mreže koja predviđa nasilni čin (Filley et al. 2001). Ne znamo u potpunosti kako utječu disfunkcije neuronskih krugova u prefrontalnom korteksu. Međutim, znamo da kognitivni deficit može doprinjeti školskom neuspjehu, te povisiti rizik za konzumaciju alkohola i druga, kao i rizik kažnjavanja zbog kršenja zakona zbog nasilničkog ponašanja (Volavka 2002).

NEUROKOGNITIVNI ČIMBENICI AGRESIJE I NASILJA U SHIZOFRENIJI

U zadnjih godina dosta je bilo podataka o neuropsihijatrijskim poremećajima koji postavljaju pitanje o mogućoj povezanosti između abnormalne funkcije specifičnih regija mozga i učestalosti nasilnog i agresivnog ponašanja (Weiss 2012). Regije mozga koje su često povezane s nasiljem i agresijom su temporalni korteks/limbički sustav (amigdala, hippocampus, cingulate gyrus, thalamus, hypothalamus i njegove veze) i orbitofrontalni korteks (Volavka 2002).

Od polovice 19. stoljeća, objavljuju se izvješća o nasilnom i antisocijalnom ponašanju, impulzivnosti te nemogućnosti inhibicije odgovora u osoba s oštećenjem orbitofrontalnog korteksa, bilo uslijed traumatske ozljede ili zbog neurodegenerativnih poremećaja (Weiss 2012).

Naprimjer, poznat je slučaj u kojem je željezna šipka prošla radniku kroz orbitofrontalni korteks uslijed eksplozije. Nakon te nesreće, radnik je postao ratoboran, nerealan i nedosljedan te se ponašao neprihvatljivo u odnosu na društvene norme (Harlow 1999).

Vijetnamska studija ozljeda glave je otkrila da pojedinci s lezijama ograničenim na frontalni režanj pokazuju 10% više agresivnog i nasilnog ponašanja u odnosu na pacijente sa ozljedama glave koje ne obuhvaćaju frontalni režanj te zdravom kontrolnom skupinom (Grafman et al. 1996).

Također, pojedinci s oštećenjima frontalnog režnja koja su se dogodila unatrag 8 godina pokazuju agresivost, impulzivnost i antisocijalno ponašanje u anamnezi (Price et al. 1990).

Istraživanja su pokazala više razine antisocijalnog ponašanja u pacijenata s frontotemporalnom demencijom, čak i kada su uspoređivani s jako kognitivno oštećenim pacijentima s Alzheimerovom bolesti (Miller et al. 1997).

Morfometrijske neurovizualizacijske studije agresivnih i nasilnih pojedinaca konstantno pronalaze abnormalnosti frontalnog režnja. Međutim, novija literatura o strukturalnom MRI daje nedosljedne rezultate u pogledu volumena abnormalnosti u agresivnih i nasilnih

pacijenata, gdje najveći broj studija pronalazi smanjen volumen frontalnih struktura u nasilnih pacijenata (Weiss 2012).

U shizofrenih bolesnika koji su počinili homicid utvrđen je smanjen volumen sive tvari u području hipokampusa i parahipokampusa. Nadalje, osobe koje nisu imale shizofreniju, a počinile su homicid, utvrđen je smanjeni volumen sive tvari u području parahipokampusa. U nenasilnih pacijenata sa shizofrenijom utvrđen je smanjeni volumen sive tvari u području prefrontalnog korteksa, a u usporedbi sa zdravim kontrolama. Obzirom da su hipokampusni/parahipokampusni deficiti povezani s oštećenjem pamćenja i afektivnim poremećajem postavljena je hipoteza da smanjenje volumena u hipokampusu može uvjetovati da pojedinci sa shizofrenijom budu manje osjetljivi na socijalne i emocionalne pokazatelje u njihovoj okolini, koji bi mogli uzrokovati nastanak sukoba i nemogućnosti da prepoznaju signale za rješenje, što dovodi do eskalacije sukoba (Yang et al. 2010).

Manje konzistentni nalazi smanjenja volumena sive tvari su pronađeni u ostalim studijama, koje također uspoređuju nasilne i nenasilne shizofrene pacijente. Ti nedosljedni rezultati u strukturnim volumetrijskim studijama mozga mogu biti objašnjeni metodološkim razlikama u studijama uključujući uzorke pacijenata (uključenje različitih kategorija kao što su shizoafektivni pacijenti ili pacijenti s komorbiditetom poremećaja ličnosti ili zlouporabe psihoaktivnih supstanci) te karakteristikama liječenja (Weiss 2012).

Studije koje su provedene pomoću PET, SPECT i fMRI tehnika utvrdile su smanjenje aktivnosti pojedinih frontalnih i temporalnih područja u različitim neuropsihijatrijskim poremećajima. Ove tehnike pružaju podatke o aktivnosti mozga u mirovanju i u naporu (Weiss 2012).

5.1.

DEFICITI U IZVRŠNIM FUNKCIJAMA

Utvrđeno je da većina shizofrenih pacijenata ima duboke deficite u izvršnim funkcijama. Na deskriptivnoj razini, pacijenti sa shizofrenijom imaju poteškoće s odabirom relevantnih informacija iz svoje okoline i davanjem odgovarajućeg značenja tim informacijama (Weiss 2012).

Izvršno funkcioniranje odnosi se na niz neurokognitivnih aktivnosti koje su povezane sa prefrontalnim korteksom, kao što su planiranje, rješavanje problema, te prebacivanje kognitivnog seta naizmjenično između dva ili više zadataka (Green 1998).

Izvršne funkcije predstavljaju skup više koordiniranih aktivnosti. One omogućuju postavljanje ciljeva, stvaranje i mijenjanje mentalnih „modela“ akcije, organiziranje djelatnosti, selektivno usmjeravanje pozornosti, kao i izbjegavanje impulsa i smetnji koje bi mogle omesti u ostvarenju cilja (Weiss 2012).

Literatura ukazuje na značajnu povezanost između prefrontalnih deficita, oštećenja izvršnih funkcija mjerenih neuropsihološkim testiranjima, s antisocijalnim i agresivnim ponašanjem (Weiss 2012).

Metaanaliza je pokazala da skupina osoba s antisocijalnim ponašanjem prolaze lošije na izvršnim testovima nego zdrava kontrola, ali da snaga korelacije između deficita u izvršnim funkcijama i antisocijalnog ponašanja varira ovisno o vrsti antisocijalnog ponašanja kod ispitanika, tako da kriminal i delikvencija pokazuju snažniju povezanost nego samo poremećaj ponašanja, poremećaj ličnosti općenito ili klinički definiran antisocijalni poremećaj ponašanja. Ova metaanaliza, međutim, nije uključila osobe oboljele od shizofrenije (Morgan & Lilienfeld 2000).

Samo su neke studije istražile vezu između izvođenja neuropsiholoških testova i nasilja u shizofrenih pacijenata. Međutim, rezultati studija su nedosljedni. Neke studije ne nalaze razliku između izvođenja neuropsiholoških testova u shizofrenih pacijenata sa agresivnim ponašanjem i onih bez agresije. Za razliku od njih, nekoliko studija govori u prilog vrhunskim performansima među nasilnim shizofrenim pacijentima u odnosu na one bez agresije (Weiss 2012).

Na uzorku 20 hospitaliziranih pacijenata s kroničnom shizofrenijom pronađeno je da nasilni pacijenti nadmašuju nenasilne pacijente na nekoliko podskala Wechslerove ljestvice inteligencije (eng. Wechsler Adult Intelligence Scale Revised): verbalnom IQ, znamenka simbol (eng. digit symbol), blok dizajn (eng. block design) (Roy et al. 1987).

U studiji provedenoj na 31 ambulantno liječenom pacijentu sa shizofrenijom pronađena je povezanost između poboljšanog performansa na Winsconsin testu sortiranja kartica (eng. Wisconsin Card Sorting Test) te na Testu verbalne tečnosti (eng. Verbal fluency test) i broja agresija na druge osobe. Osobe s manjom agresivnošću nisu postigle znatno bolje rezultate nego li pacijenti skloni agresiji (Lapierre et al. 1995).

U studiji u kojoj je uspoređeno 13 nasilnih, 13 nenasilnih shizofrenih bolesnika te 13 zdravih kontrola pokazalo se da nasilni shizofreni pacijenti pokazuju veću sposobnost na Testu stvaranja tragova (eng. Trail Making Test) te pokazuju brže vrijeme reagiranja na svim testovima koji uključuju mjerenje reakcija, ali i smanjenu inhibiciju na Go-NoGo testu (Rasmussen et al. 1995).

Brojne studije govore u prilog povezanosti poremećaja u frontalnom korteksu i ograničenja u izvršnoj sposobnosti reguliranja agresivnog ponašanja. Neuropsihološki deficiti mogu umanjiti broj opcija koje pojedinac percipira ili ima sposobnost reagiranja na njih. Agresija kao odgovor može poslužiti kao adaptivni mehanizam na život i njegove borbe. Kada postoji kognitivna disfunkcija agresija može prevladati te nadjačati izbjegavanje ili povlačenje. Deficiti uključujući neispravnu kontrolu inhibicije, impulzivnost, nemogućnost povezivanja prošlih spoznaja s trenutnim opasnim situacijama, nemogućnost spoznavanja budućih posljedica sadašnjih djela, te nedostatnu samokontrolu mogu utjecati tako da prikriju društveno poželjan tijek akcija, što može rezultirati učestalijim manifestacijama agresivnog ponašanja. Iako društvo i okolina imaju veliki utjecaj na izražavanje agresije i nasilja, neuropsihološki integritet također pomaže da se upostavi mogućnost ponašanja na socijalno prihvatljiv način. Studije koje istražuju povezanost između nasilja u shizofrenih bolesnika i neuropsihološkog funkcioniranja daju mješovite rezultate, s rezultatima boljih, sličnih i lošijih performansa u nasilnih pacijenata sa shizofrenijom. Jedan od razloga za ove nedosljednosti u rezultatima istraživanja može biti da standardni testovi izvršne funkcije ne mogu otkriti orbitofrontalne ili ventromedijalne moždane disfunkcije relevantne za agresiju i kriminalno ponašanje (Weiss 2012).

5.2.

Deficiti u odgovoru na emocionalne izraze drugih ljudi

Izražavanje emocija i sposobnost da se prepoznaju izrazi lica kod drugih ljudi je važna komponenta međuljudske komunikacije (Krakowski & Czobor 2012). Određeni izrazi lica kao što su sreća, tuga, strah, gađenje, sram, arogancija te divljenje su specifični u određenim kulturama i etničkim skupinama (Ekman & Friesen 1975). Emocije su u normalnom ljudskom mozgu regulirane složenim krugom koji se sastoji od orbitofrontalnog korteksa, amigdale,

hipotalamusa te nekoliko drugih povezanih područja. Oštećenja u emocionalnoj regulaciji, emocionalna neekspresivnost te ostali poremećaji vezani uz emocije, smatraju se temeljnim osobinama shizofrenije (Borod 2000). Abnormalno prepoznavanje emocija se kreće od depresije do manje učestalih maničnih simptoma. Opisano je kao oštećena sposobnost prepoznavanja emocija (Weiss 2012).

Psihološka istraživanja posebno naglašavaju odnos deficita u regulaciji negativnih simptoma i agresivnog te nasilnog ponašanja. Točna tumačenja neverbalnih signala kao što su izrazi lica su značajna za normalnu socijalnu interakciju. Deficit tih sposobnosti dovodi do agresivnog i nasilnog ponašanja (Corden et al. 2006). Izravnavanje utjecaja, kao što se vidi u shizofreniji, može dodatno pridonijeti agresivom ponašanju u mjeri u kojoj neuspjeh izražavanja emocija može dovesti do oslanjanja na neprikladne načine izražavanja, kroz verbalne i fizičke agresije (Jakupcak 2003).

Nasilni prijestupnici pokazuju deficite u prepoznavanju negativnih izraza lica, deficit je povezan s mnogim drugim psihopatološkim fenomenima kao što su autizam, shizofrenija te opsesivno kompulzivni poremećaj (Robinson et al. 2012). Naime, prethodne studije ukazuju na to da agresivni pojedinci pokazuju negativnu emocionalnu pristranost na dvosmislene izraze lica (Walz & Benson 1996). Nasilni shizofreni pacijenti su skloni vidjeti bijes na emocionalno neutralnim licima te pokazuju slabiju sposobnost razlikovanja intenziteta emocija (Weiss et al. 2006). Kognitivni stil karakteriziran neprijateljskim pripisivanjem povećava rizik od nasilja jer su u dvojbenim situacijama agresivni pojedinci koji umanjuju emocionalne znakove pristrani na agresivne poticaje te prikazuju deficite u obliku afektivnog preuzimanja perspektive (McNiell et al. 2003). Osim toga, neki autori sugeriraju da mentalizacija, što je sposobnost pripisivanja mentalnih stanja sebi i drugima, može poslužiti kao inhibicija nasilja i agresivnog ponašanja (Fullam & Dolan 2006). Dvije studije pokazuju da nasilni shizofreničari imaju emocionalni deficit, ali netaknute kognitivne mentalizacijske sposobnosti (Majorek et al. 2009).

Druga linija istraživanja istražuje odnos između osobina ličnosti i agresije. Odnos između antisocijalnog ponašanja ili psihopatije te nasilja je dobro uspostavljen te je prikazan u metaanalizi u obliku funkcionalnih poremećaja dijelova mozga u osoba sa antisocijalnim ponašanjem. U pacijenata sa shizofrenijom antisocijalno ponašanje i psihopatija su povezani s ranim početkom te ponavljanjem nasilnih kaznenih djela (Laajasalo et al. 2011).

Proveden je sveobuhvatan pregled, pod provocirajućim i neprovocirajućim uvjetima, kako bi se razumio odnos između karakteristika ličnosti i agresivnog ponašanja. Autori su

mogli pokazati da na osobe koje su agresivne i razdražljive okolina utječe i pod provocirajućim i pod neutralnim uvjetima, ali da na druge osobine (primjerice ljutnju) utječe samo pod provocirajućim uvjetima (Weiss 2012).

S obzirom da je agresija usko povezana sa poremećajima spavanja te podražajima koji bi se mogli shvatiti kao prijetnja, drugi važan simptom koji se vjerojatno odnosi na izbijanje agresije i nasilja, posebice u adolescenata i mlađih odraslih, može biti strah od ismijavanja (grč. Gelotophobia) (Ruch & Proyer 2008). Slično kao i kod nasilnih pojedinaca osobe koje imaju povećani strah od ismijavanja imaju deficite u smanjivanju svojih negativnih afekata, pokazuju veću sklonost bijesu, te imaju tendenciju prisjećanja raznih situacija sa većim intenzitetom negativnih emocija. Sumnju da ismijavanje može biti povezano s agresijom i nasiljem pobudili su razni događaji u kojima su se počinitelji nasilja, primjerice u školskim pucnjavama, osvećivali za ismijavanje od strane školskih kolega (Ruch 2009).

IMPULZIVNOST, AGRESIVNOST I NASILJE

Idući čimbenik koji posreduje između mozga i nasilja te je također povezan sa frontalnim režnjem je impulsivnost. To je kompleksan, složen pojam koji uključuje kognitivnu, osobnu i bihevioralnu komponentu (primjerice, senzacionalizam, preuzimanje rizika, samokontrolu) (Nigg 2000).

Općenito, agresija se može razdvojiti na cilju usmjerenu grabežljivu agresiju sa predumišljajem i na reaktivnu/impulzivnu agresiju (Barrat & Felthous 2003). Agresija sa predumišljajem se događa bez provokacija te se definira kao planiran, svjestan i kontrolirano agresivan čin.. Impulzivna agresija je reaktivna te tipično emocionalno nabijena kao odgovor na određeno ponašanje okoline te vodi do uznemirenosti i gubitka kontrole. Budući da impulzivni pojedinci imaju teškoće sa inhibicijom svojih potreba, njihov životni stil može rezultirati rizičnim ponašanjem, uključujući zlouporabu droge i alkohola. Intoksikacija alkoholom još više smanjuje inhibicije u ponašanju te je povezana sa agresijom, na što ukazuju brojne studije. Istraživanja su pokazala da je loša kontrola impulsa povezana sa agresijom i nasiljem u muškaraca, ali ne i u žena (Kumari et al. 2009).

Disfunkcije ventromedijalne prefrontalne regije, uključujući orbitofrontalni korteks, medijalni prefrontalni korteks te amigdale, su povezane sa impulzivno agresivnim ponašanjem (Hoptman et al. 2002), dok pojedinci sa predumišljenom agresijom ne pokazuju prefrontalne deficite (Coccaro et al. 2011). Osim toga, neuropsihološke studije su pokazale jasnu vezu između impulzivno agresivnog ponašanja i teškoća u izvršnom funkcioniranju (Giancola et al. 1996). Neke studije pokazuju da pojedinci s naglašenom agresijom s predumišljajem, kao što su psihopati, ne pokazuju značajnijih odstupanja na ispitivanjima funkcioniranja frontalnog režnja (Mitchell et al. 2002). Utvrđeno je da važnu ulogu u impulzivnom ponašanju ima nekoliko neurotransmitera kao što su serotonin, dopamin, noradrenalin, a nedavni rezultati također ukazuju i na ulogu glutamata i kanabinoida (Pattij & Vanderschuren 2008). Stoga, impulzivno ponašanje može dobro reagirati na farmakološko liječenje. Nekoliko studija pokazuje da serotoniniski antidepresivi, antiepileptici, kao i antipsihotici, mogu ublažiti simptome impulsivne agresije, ali ne i agresije sa predumišljajem (Stanford et al. 2009).

Povezanost između agresivnosti, nasilja i psihopatoloških simptoma

U određenoj mjeri u pacijenata sa shizofrenijom povećani rizik od nasilja može biti povezan sa specifičnim simptomima, kao što su deluzije kontrole misli, naredbi te proganjanja, halucinacije, ali također i da povezanost između nasilja i psihičkih simptoma može biti vrlo slaba (Weiss 2012).

Nasilničko ponašanje je uglavnom bilo povezano sa pojavom i prisutnošću raznih simptoma kao što su ideje utjecaja, različite prisilne misli, te paranoidne misli poput onih kako okolina želi naškoditi pacijentu te ga ozlijediti (Link & Stueve 1994). Međutim, epidemiološke studije nisu istraživale postoji li vremenska povezanost između sumanutih ideja i nasilja. Sumanute misli kao motivacija za nasilje nije tako česta, iako je 40% nasilnih pojedinaca izjavilo da su počinili barem jedan ozbiljan čin nasilja koji je bio motiviran deluzijama (Juginger et al. 1998).

Proveden je intervju na 121 psihotičnom (uglavnom onima sa shizofrenijom) pacijentu o motivima za kaznena djela koja su počinili dok su živjeli u zajednici. Autor procjenjuje da je 82% njihovih djela (nasilnih i nenasilnih u kombinaciji) vjerojatno bilo pripisano njihovoj bolesti te da su psihotični simptomi izravno doprinijeli većini jako nasilnog ponašanja, ali je dosta vremena proteklo između kaznenih djela i intervjuja te ispitanici možda imaju motiv prikazati (opravdati) svoje kriminalno ponašanje psihijatrijskim poremećajem (Taylor 1985).

Neki pacijenti mogu počiniti nasilje kao odgovor na slušne zapovjedne (imperativne) halucinacije. Na uzorku od 93 psihijatrijska pacijenta, zapovjedne halucinacije su međutim rangirane posljednje na listi opasnosti od nasilja. Autori su zaključili da pacijenti koji su doživjeli zapovjedne halucinacije imaju povećani rizik za nasilno ponašanje (Juginger 1995). Međutim drugi autori su zaključili da koliko god neki pacijent bio nasilan, zapovjedne halucinacije nisu značajan prediktor nasilja (Weiss 2012).

Ukratko, još uvijek postoje kontroverze vezane uz odnos između psihotičnih simptoma u shizofrenih pacijenata i agresivnog ponašanja gdje neki autori govore o povezanosti pozitivnih simptoma i agresivnog ponašanja u anamnezi (Weiss 2012).

Povezanost spola sa agresijom i nasiljem

U zdravih osoba, agresija se razlikuje između spolova te je jače izražena u muškaraca, koji također bivaju češće uhićeni te osuđeni za ubojstvo i nasilne zločine. Studije agresije u psihijatrijskim poremećajima nisu tako konzistentne. Nekoliko studija je ukazalo da oboljeli od psihijatrijskih poremećaja, posebice shizofrenije, nemaju tako izražene spolne razlike u izraženosti agresivnog ponašanja, kao što imaju zdrave osobe (Weiss 2012).

Međutim, kako bi se bolje razumjele spolne razlike u nasilju, moramo uzeti u obzir složenost fenomena agresivnog ponašanja. Istraživanje je pokazalo da muški pojedinci imaju povećanu prevalenciju nasilja počinjenog oružjem te ozljedom u 4 mjeseca prije hospitalizacije, ali nisu utvrđene razlike u spolovima kada se mjerilo nasilje bez oružja (Hiday et al. 1998).

Međutim, fizička agresija i antisocijalno ponašanje u zajednici su više izraženi u shizofrenih muških pacijenata u usporedbi sa shizofrenim ženama. S druge strane, studije pokazuju da su žene s velikim psihijatrijskim poremećajima više sklone verbalnom nasilju te prijetnjama tijekom hospitalizacije nego muškarci. Ovaj nalaz je u skladu sa prevlasti verbalne agresije u žena u općoj populaciji te zapažanjem da žene tijekom života pokazuju veću sklonost verbalnoj agresiji nego fizičkoj (Weiss 2012).

PSIHOFARMAKOLOGIJA AGRESIJE U SHIZOFRENIJI

Liječenje pacijanata sa shizofrenijom koji su agresivni predstavlja poseban izazov. Naš kapacitet za točno predviđanje nasilnog ponašanja, koje je samo po sebi težak zadatak, uključuje našu odgovornost između društvene opasnosti te pružanja skrbi psihotičnom pacijentu koji je nasilan. Osim toga, izbor metode liječenja ovisi o mogućem uzroku agresije: da li agresija potječe izravno od psihoze ili je izazvana nekim drugim komorbiditetom, npr. traumatskom ozljedom mozga, mentalnom retardacijom ili poremećajem ličnosti? Duže vrijeme, liječnici su imali na raspolaganju samo tipične (prve generacije) antipsihotike za smanjenje agresije, a često su korištene visoke doze antipsihotika, te dugodjelujući (depot) pripravci za dugotrajno liječenje nesuradljivih pacijenata (Volavka & Citrome 2011).

Složena etiologija agresivnog ponašanja otežava izbor lijeka. To zahtijeva procjenu pacijentovoga somatskog i psihijatrijskog komorbiditeta ili pak štetna djelovanja lijekova, kao što su npr. ataksija, hipotenzija, pretjerana sedacija ili ekstrapiramidalne nuspojave. Konkretno, posebna pažnju treba usmjeriti na pacijente koji su u apstinencijskom sindromu od alkohola ili benzodiazepina, gdje smanjenje konvulzivnog praga s uporabom antipsihotika može dovesti do konvulzija. U tim slučajevima, lijekovi koji su križno-tolerantni sa alkoholom, kao što su diazepam i lorazepam (postoji mogućnost i njihove muskularne promjene, u Hrvatskoj samo diazepam) su u prednosti, jer će ublažiti simptome apstinencije, povisiti konvulzivni prag te dovesti do željene sedacije. Međutim, ovi lijekovi ne djeluju na psihotične simptome, a dugotrajna uporaba benzodiazepina može dovesti do fiziološke tolerancije, što dovodi do povratne tjeskobe ili agitacije u periodu između doza ili nakon popuštanja doze. Osim toga, sami uzroci agresije su složeni (Buckley et al. 2011).

7.1.

Akutna agresija

Psihofarmakološke intervencije rutinski se koriste za terapiju akutne uznemirenosti kod pacijenata sa shizofrenijom. Pri tome je bitno terapiju primijeniti dovoljno rano kako bi se spriječilo agresivno ponašanje prema sebi i drugima i izbjegla ili barem smanjila uporaba

fizičkih ograničenja. Uspješna primjena lijekova je dodatno poboljšana korištenjem verbalnih tehnika de-eskalacije te jednostavnim metodama poput izolacije agresivnog pacijenta od drugih pacijenata te stavljanje dovoljnog broja osoblja na raspolaganje. Krajnji cilj je smanjenje pacijentove razine uznemirenosti, tako da pacijent postane miran, ali ne i presediran. Lijekovi koji su najkorisniji trebaju imati brzi početak djelovanja te se obično daju parenteralni pripravci u visokim koncentracijama koji dovode do brzog porasta njihove koncentracije u plazmi (Buckley et al. 2011).

Kliničari imaju dugogodišnje iskustvo s prvom generacijom antipsihotika u liječenju uznemirenosti kod pacijenata sa shizofrenijom. Unatoč njihovoj sklonosti izazivanju ekstrapiramidalnih nuspojava, uključujući akatiziju koja se može zamijeniti za temeljnu uznemirenost, te akutne distonije, što može dovesti do velikih problema u smislu uvjeravanja pacijenta da nastavi sa uzimanjem terapije, prve generacije antipsihotika i dalje se često koriste (Buckley et al. 2011). Kombinacija haloperidola i lorazepama je korištena u dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom ispitivanju koje su uspoređivale primjenu 5 mg intramuskularnog haloperidola i 2 mg intramuskularnog lorazepama u 98 psihotičnih, uznemirenih i agresivnih pacijenata sa shizofrenijom liječenim na odjelima hitne. Pacijenti u pojedinoj skupini su primili 1-6 injekcija istog ispitivanog lijeka u roku od 12 sati na temelju kliničkih potreba. Simptomi su procjenjivani svaki sat te je uočeno smanjenje simptoma u svakoj skupini sa značajnim prosječnim smanjenjem od početnog stanja. Ispitanici na kombiniranom liječenju su postigli brže umirenje. Nuspojave se nisu značajno razlikovale između skupina, iako su bolesnici na haloperidolu imali više ekstrapiramidalnih nuspojava (Battaglia et al. 1997).

Droperidol, neuroleptični lijek, naznačen za korištenje kao trankvilizator te antiemetik u kirurškim i dijagnostičkim postupcima, kao i u premedikaciji, indukciji te kao dodatak u održavanju opće i regionalne anestezije, također je korišten u regulaciji uznemirenosti u hitnoj službi (Shale et al. 2003). Pojavila se zabrinutost oko produljenja QT intervala na elektrokardiogramu te iako je u smjernicama koje propisuje FDA (eng. Food and Drug Administration) preporučeno kontinuirano praćenje srčane akcije za pacijente koji primaju droperidol, drugi nalazi ukazuju da to nije potrebno kod pacijenata koji primaju niske doze lijeka (Richards & Schneider 2003).

Provedeno je prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje na 144 agitirana pacijenta u akutnom alkoholiziranom stanju, akutnom otrovanju lijekovima ili pak sa zatvorenim ozljedom glave, koji su zahtijevali hitnu sedaciju. Izvršeno je testiranje

učinkovitosti umirenja, stope respiratorne depresije te komplikacije uzrokovane s 5 mg droperidola, 20 mg ziprasidona i 5 mg midazolama danih intramuskularno. Početak odgovarajuće sedacije je kasnio kod uporabe ziprasidona, u odnosu na ostale lijekove. Pacijenti sedirani sa droperidolom ili ziprasidonom su imali manju potrebu za dodatnim sedativnim lijekovima od onih koji su bili na midazolamu. Srčane aritmije nisu zabilježene niti u jednoj grupi ispitanika. Respiratorna depresija, koja zahtjeva liječenje sa dodatnim kisikom, se pojavila u 21 od 144 ispitanika (8% za droperidol, 15% za ziprasidon, te 21% za midazolam). Međutim nikome nije bila potrebna endotrahealna intubacija (Martel et al. 2005).

Druga generacija antipsihotika je dostupna u kratko djelujućim intramuskularnim oblicima, kao što su ziprasidon i olanzapin. Ovi antipsihotici imaju manju vjerojatnost izazivanja ekstrapiramidalnih nuspojava u odnosu na strarije generacije antipsihotika (Buckley et al. 2011).

U razvoju je inhalacijski loksapin, koji dolazi direktno do pluća pomoću ručnog uređaja koji proizvodi toplinski reguliranu kondenzaciju aerosola bez uporabe propelentina. Rezultat je ulazak lijeka preko pluća u sistemnu cirkulaciju (Buckley et al. 2011).

Uz tablete ili kapsule dostupni su i tekući pripravci risperidona te tablete za apsorpciju olanzapina i risperidona u usnoj šupljini (primjenjuju se i apsorbiraju sublingvalno). U istraživanju provedenom na pacijentima sa shizofrenijom, shizoafektivnim poremećajem i manijom s izraženim psihotičnim simptomima, jedna doza tekućeg risperidona s lorazepamom je pokazala istu učinkovitost kao i intramuskularni haloperidol s lorazepamom (Currier et al. 2004).

Također za pacijente pušače sa shizofrenijom koji su uznemireni, terapija se može provoditi i zamjenom za nikotin. U istraživanju je pokazano da skupina koja je primala zamjenski nikotin ima smanjenu uznemirenost za 33% unutar 4 sata te 23% unutar 24 sata u odnosu na skupinu koja nije primala nikakvu nikotinsku zamjenu. Međutim, osobe sa nižim razinama nikotinske ovisnosti su bolje reagirale u odnosu na osobe s visokom razinom ovisnosti (Allen et al. 2011). Naravno, zamjena za nikotin može biti samo eventualni dodatak antipsihotičnoj terapiji. Antipsihotik je uvijek temeljna terapija shizofrenije, pa tako i agresije u sklopu kliničke slike. Bez antipsihotika sigurno neće doći do ublažavanja agresivnosti. Kliničko pitanje je samo koji antipsihotik primijeniti, u kojoj dozi, i na koji način (peroralno ili parenteralno).

Liječenje uporne agresije

Terapija pacijenata sa shizofrenijom koji su agresivni veliki je izazov za liječnike i jedno je od hitnih stanja u psihijatriji. U CATIE (eng. Comparative Antipsychotic Trial Interventions Effectiveness) studiji koja je provedena na oboljelima od shizofrenije otkriveno je da je 19% pacijenata imalo neki od oblika nasilničkog ponašanja prije uključivanja u studiju. Nasilje je povezano sa poremećajima u ponašanju, ovisnostima, te socijalno nepovoljnim situacijama. U postojećoj literaturi ima mnogo dokaza o uporabi klopazina u tretmanu dugotrajne agresije u shizofreniji i drugim psihotičnim poremećajima. Ranija istraživanja navode da je klopazin koristan u liječenju agresije u pacijenata sa shizofrenijom te da antiagresivni učinak može biti vezan za antipsihotičnim učinkom (Buckley et al. 2011). Utvrđeno je da je klopazin najučinkovitiji u smanjenju agresivnih radnji, nakon čega slijedi olanzapin i haloperidol, dok su sva tri lijeka jednako učinkovita u smanjenju psihotičnih simptoma (Krakowski et al. 2006). Uz terapiju klopazinom neophodno je određivati broj leukocita svaka dva tjedna tijekom prvih šest mjeseci, a zatim jednom mjesečno do daljnjega. Naime, u $\leq 1\%$ osoba liječenih klopazinom, može doći do agranulocitoze koja, ako se na vrijeme ne prepozna, može biti po život opasno stanje. Dodatno, broj leukocita neophodno je odmah učiniti ako osoba dobije povišenu temperaturu, pečenje u usnoj šupljini, ili bilo koji drugi znak infekcije. Ukoliko je ukupni broj leukocita manji od 3500 ili granulocita od 1500, klopazin treba odmah ukinuti, a bolesnika hospitalizirati i učiniti temeljitu obradu.

Antipsihotici nove generacije (klopazin, risperidon, olanzapin, kvetiapin) imaju sposobnost smanjenja neprijateljstva, depresije te suicidalnosti u pacijenata sa shizofrenijom. Međutim, izravan utjecaj je teško odrediti, pa je izbor lijekova, osim klopazina, je vrlo nejasan. Preporučeno je da klopazin i risperidon budu prva linija za kronične pacijente, zatim olanzapin ili pak dugodjelujući antipsihotik ili kvetiapin, ziprasidon, kao i dugodjelujući konvencionalni antipsihotici (Allen et al., 2005).

ZAKLJUČAK

Ne postoji jedinstvena neurobiološka teorija koja bi objasnila nasilno i agresivno ponašanje u shizofreniji. Nekoliko istraživanja je pokazalo da je u obojelih od shizofrenije sa agresivnim ponašanjem funkcija pojedinih djelova mozga narušena, posebice prefrontalnog korteksa. Međutim potrebne su još mnoge studije, provedene novijim metodama, kako bi se dodatno razjasnilo ovo pitanje.

Nasilno te kriminalno ponašanje u shizofrenih pacijenata je uzrokovano brojnim čimbenicima koji su u međusobnoj interakciji. Najviše dokaza za sada ukazuje na disfunkciju u frontotemporalnom području poremećaj u agresivnih i nasilnih shizofrenih pacijenata.

Ograničenja u izvršnom kapacitetu te deficiti u interpretaciji emocionalnih signala, kao što su neprepoznavanje izraza lica, mogu dovesti do kognitivnih iskrivljenja te povećati učestalost agresije u stresnim i provokativnim situacijama.

Liječenje bolesnika sa shizofrenijom te upornim agresivnim ponašanjem zahtijeva korištenje kratkoročne strategije za kontrolu akutne epizode uznemirenosti kao i dugoročnih metoda smanjenja intenziteta i učestalosti budućih epizoda. Antipsihotici su uvijek terapija izbora, a za uporno agresivno ponašanje kao lijek izbora se koristi i klopazin.

ZAHVALE

Zahvaljujem doc.dr.sc. Marini Šagud, docentici u Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na uloženom vremenu i pomoći oko izrade ovog rada.

LITERATURA

Weiss EM (2012) Neuroimaging and Neurocognitive Correlates of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Scientifica*. 158646

Soyka M (2011) Neurobiology of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37(5): 913-920

Hodgins S, Alderton J, Cree A, Aboud A, Mak T (2007) Aggressive behaviour, victimisation and crime among severely mentally ill patients requiring hospitalisation. *British Journal of Psychiatry* 191:343-350

Naudts K, Hodgins S (2006) Neurobiological correlates of violent behavior among persons with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 32(3):562-572

Narayan VM, Narr KL, Kumari V (2007) Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 164(9):1418-1427

Soyka M, Graz C, Bottlender R, Dirschedl P, Schoech H (2007) Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia. *Schizophr Res.* 94:89-98

Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*. 52:139-153

Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M (2007) Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 78:1-39

Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC (2007) Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull.* 33:635-641

Cadore RJ, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA (1995) Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 52:916-924.

Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS (2004) Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res.* 129:29-37.

- Gu Y, Yun L, Tian Y, Hu Z (2009) Association between COMT gene and Chinese male schizophrenic patients with violent behavior. *Med Sci Monit.* 15:CR484-CR489
- Kim YR, Kim JH, Kim SJ, Lee D, Min SK (2008) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population. *Eur Neuropsychopharmacol.* 18:820-825
- Tosato S, Bonetto C, Forti M (2011) Effect of COMT genotype on aggressive behavior in a community cohort of schizophrenic patients. *Neurosci Lett.* 495:17-21
- Cases O, Seif I, Grimsby J (1995) Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science.* 268:1763-1766
- Spalletta G, Romeo E, Bonaviri G, Bernardi G, Caltagirone C, di Michele F (2005) Preliminary evidence for an association between aggressive and hostile behaviour and 3alpha,5alpha-tetrahydroprogesterone plasma levels in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 30:49-52
- Ritsner M, Modai I, Gibel A (2003) Decreased platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in persistently violent schizophrenia patients. *J Psychiatr Res.* 37:549-556
- Serper M, Beech DR, Harvey PD, Dill C (2008) Neuropsychological and symptom predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *J Clin Exp Neuropsychology.* 30:700-709
- Harlow JM (1999) Passage of an iron rod through the head. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 11(2):281-283
- Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM (1996) Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam head injury study. *Neurology.* 46(5):1231-1238
- Price BH, Daffner KR, Stowe RM, Mesulam MM (1990) The compormental learning disabilities of early frontal lobe damage. *Brain.* 113(5):1383-1393
- Miller BL, Darby A, Benson DF, Cummings JL, Miller MH (1997) Aggressive, socially disruptive and antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia. *British Journal of Psychiatry* 170:150-155
- Hoptman MJ, Volavka J, Weiss EM (2005) Quantitative MRI measures of orbitofrontal cortex in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry Research* 140(2):133-145

- Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO (2002) Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biological Psychiatry* 52(1):9-14
- Yang Y, Raine A, Han CB, Schug RA, Toga AW, Narr KL (2010) Reduced hippocampal and parahippocampal volumes in murderers with schizophrenia. *Psychiatry Research-Neuroimaging* 182(1):9-13
- Barkataki I, Kumari V, Das M, Taylor P, Sharma T (2006) Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. *Behavioural Brain Research* 169(2):239-247
- Wong M, Fenwick P, Fenton G, Lumsden J, Maisey M, Stevens J (1997) Repetitive and non-repetitive violent offending behaviour in male patients in a maximum security mental hospital—clinical and neuroimaging findings. *Medicine, Science and the Law* 37(2):150-160
- Puri BK, Counsell SJ, Saeed N, Bustos MG, Treasaden IH, Bydder GM (2008) Regional grey matter volumetric changes in forensic schizophrenia patients: an MRI study comparing the brain structure of patients who have seriously and violently offended with that of patients who have not. *BMC Psychiatry*. 8(supplement 1, article S6)
- Spalletta G, Troisi A, Alimenti S, et al. (2001) Reduced prefrontal cognitive activation associated with aggression in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 50(1-2):134-135
- Green MF (1998) *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective: Probing the Impenetrable Darkness*. Boston, Mass, USA: Allyn and Bacon
- Morgan AB, Lilienfeld SO (2000) A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clinical Psychology Review* 20(1):113-136
- Lapierre D, Braun CMJ, Hodgins S, Toupin J, Leveille S, Constantineau C (1995) Neuropsychological correlates of violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 21(2):253-262
- Rasmussen K, Levander S, Sletvold H. (1995) Aggressive and non-aggressive schizophrenics: symptom profile and neuropsychological differences. *Psychology, Crime & Law* 2:119-129
- Borod JC (2000) *The Neuropsychology of Emotion*. Oxford, UK: University Press
- Jakupcak M (2003) Masculine gender role stress and Men's fear of emotions as predictors of self-reported aggression and violence. *Violence and Victims* 18(5):533-541

- Volavka J, Citrome L (2011) Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophr Bull.* 37:921-929
- Battaglia J, Moss S, Rush J (1997) Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med.* 15:335-340
- Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP (2005) The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract.* 11(suppl 1):5-108;. quiz 110-112
- Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB (2006) Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 63:622-629
- Pattij T, Vanderschuren LJMJ (2008) The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends in Pharmacological Sciences* 29(4):192-199
- Coccaro EF, Sripada CS, Yanowitch RN, Phan KL (2011) Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biological Psychiatry* 69(12):1153-1159
- Corden B, Critchley HD, Skuse D, Dolan RJ (2006) Fear recognition ability predicts differences in social cognitive and neural functioning in men. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18(6):889-897
- Roy S, Herrera J, Parent M, Costa J (1987) Violent and nonviolent schizophrenic patients clinical and developmental characteristics. *Psychological Reports* 61:855-861
- Filley CM, Price BH, Nell V (2001) Toward an understanding of violence: neurobehavioral aspects of unwarranted physical aggression: aspen neurobehavioral conference consensus statement. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 14(1):1-14
- Martel M, Sterzinger A, Miner J (2005) Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone, and midazolam. *Acad Emerg Med.* 12:1167–1172
- Buckley P, Citrome L, Vittaco M (2011) *Schizophr. Bull.* 37(5): 930-936
- Currier GW, Chou JCY, Feifel D (2004) Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry.* 65:386-394

- Allen MH, Debanné M, Lazignac C, Adam E, Dickinson LM, Damsa C (2011) Effect of nicotine replacement therapy on agitation in smokers with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 168:395-399
- Volavka J. (2002) *Neurobiology of Violence*. 2nd edition. Washington, DC, USA: American Psychiatric
- Laajasalo T, Salenius S, Lindberg N, Repo-Tiihonen E, Häkkänen-Nyholm H (2011) Psychopathic traits in Finnish homicide offenders with schizophrenia. *International Journal of Law and Psychiatry* 34(5):324-330
- Nigg JT (2000) On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin* 126(2):220-246.
- Ruch W. (2009) Fearing humor? Gelotophobia: the fear of being laughed at Introduction and overview. *Humor*. 22(1-2):1-25
- Barratt ES, Felthous AR (2003) Impulsive versus premeditated aggression: implications for mens rea decisions. *Behavioral Sciences and the Law* 21(5):619-630
- Stanford MS, Anderson NE, Lake SL, Baldridge RM (2009) Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs. *Current Treatment Options in Neurology*. Neuroimaging and Neurocognitive Correlates of Aggression and Violence in Schizophrenia
- Taylor PJ (1985) Motives for offending among violent and psychotic men. *British Journal of Psychiatry* 147:491-498
- Junginger J, Parks-Levy J, McGuire L (1998) Delusions and symptom-consistent violence. *Psychiatric Services* 49(2):218-220
- Kumari V, Barkataki I, Goswami S, Flora S, Das M, Taylor P (2009) Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Research* 173(1):39-44
- Majorek K, Wolfkühler W, Küper C, Saimeh N, Juckel G, Brüne M (2009) ‘Theory of mind’ and executive functioning in forensic patients with schizophrenia. *Journal of Forensic Sciences* 54(2):469-473
- Fullam R, Dolan M 2006 Emotional information processing in violent patients with schizophrenia: association with psychopathy and symptomatology. *Psychiatry Research* 141(1):29-37

Robinson L, Spencer MD, Thomson LD (2012) Facial emotion recognition in Scottish prisoners. *International Journal of Law and Psychiatry* 35(1):57-61

ŽIVOTOPIS

Studentica sam šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Studij sam upisala 2007. godine. Planiram završiti fakultet u srpnju 2014. godine. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam u VII. gimnaziji u Zagrebu. Tijekom osnovne škole pohađala sam i završila Osnovnu glazbenu školu Ela Bašić.

U 2014. godini sudjelovala sam kao član komisije za inicijalnu akreditaciju studijskog programa *Ultrazvuk u ginekologiji i opstetriciji* i studijskog programa *Menadžment u medicini* pri Agenciji za visoko obrazovanje (AZVO) u sklopu Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta u RH. Tijekom 2010. godine obavljala sam posao promotora prehrambenih proizvoda u tvrtci Stanić d.o.o., a tijekom 2009. obavljala sam posao računovodstvenog referenta u poduzeću Dupin d.o.o.

Govorim i pišem 3 strana jezika: engleski, talijanski i njemački jezik. Raspoložem kvalitetnim komunikacijskim vještinama stečenim tijekom rada na promotorskim poslovima i tijekom obrazovanja na medicinskom fakultetu. Volontersko iskustvo stekla sam volontirajući u Dječjem domu I.G. Kovačić u Zagrebu.

U budućnosti planiram nastaviti usavršavanje i stjecati radno iskustvo u polju medicinskih znanosti.